

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 015

论著·临床

角蛋白 7、p53 蛋白与膀胱癌临床病理及预后的相关性

杨慧娟, 杨淑君, 王艳, 颜子千

基金项目: 江苏省自然科学基金项目 (BK20190996)

作者单位: 222000 江苏省连云港市第二人民医院病理科

通信作者: 杨淑君, E-mail: yangshujun1985@sina.com



【摘要】 目的 分析角蛋白 7 (KRT7)、p53 蛋白与膀胱癌临床病理及预后的相关性。方法 回顾性分析 2016 年 2 月—2019 年 3 月江苏省连云港市第二人民医院病理科收治的膀胱癌患者 105 例的临床资料, 患者均接受膀胱癌根治术, 术中取癌组织与癌旁组织, 采用免疫组化法检测癌组织与癌旁组织 KRT7 与 p53 蛋白表达水平, 分析癌组织中 KRT7 蛋白、p53 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异, Cox 分析膀胱癌患者预后的影响因素, Kaplan-Meier 法分析 KRT7 蛋白、p53 蛋白表达与膀胱癌患者预后的关系。结果 癌组织 KRT7 蛋白阳性率低于癌旁组织 ($\chi^2/P = 23.786 / <0.001$), p53 蛋白阳性率高于癌旁组织 ($\chi^2/P = 28.651 / <0.001$); $T_2 \sim T_4$ 期低分化、肿瘤直径 ≥ 3 cm、患者癌组织中 KRT7 蛋白阳性率低于 $T_a \sim T_1$ 期中高分化、肿瘤直径 < 3 cm 患者 ($\chi^2/P = 4.940 / 0.026, 11.299 / <0.001, 5.379 / 0.020$), p53 蛋白阳性率显著高于 $T_a \sim T_1$ 期中高分化、肿瘤直径 < 3 cm 患者 ($\chi^2/P = 22.459 / <0.001, 12.093 / <0.001, 25.527 / <0.001$); 随访 3 年, 105 例膀胱癌患者失访 4 例, 剩余 101 例患者中死亡 34 例, 病死率为 33.66%。Cox 分析结果显示, $T_2 \sim T_4$ 期、低分化、肿瘤直径 ≥ 3 cm、KRT7 蛋白阴性、p53 蛋白阳性为膀胱癌患者不良预后的危险因素 [$HR (95\% CI) = 3.935 (1.730 \sim 8.952), 3.575 (1.572 \sim 8.133), 3.515 (1.545 \sim 7.996), 4.933 (2.169 \sim 11.222), 3.762 (1.654 \sim 8.558)$]。KRT7 蛋白阳性存活率高于 KRT7 蛋白阴性患者 ($\chi^2 = 5.238, P = 0.022$); p53 蛋白阴性存活率高于 p53 蛋白阳性患者 ($\chi^2 = 5.115, P = 0.024$)。结论 膀胱癌患者癌组织中 KRT7、p53 蛋白表达与分化程度、肿瘤直径、临床分期及预后密切相关。

【关键词】 膀胱癌; 角蛋白 7; p53 蛋白; 临床病理特征; 预后; 相关性**【中图分类号】** R737.14**【文献标识码】** A

Correlation between keratin 7, p53 protein and clinicopathology and prognosis of bladder cancer Yang Huijuan, Yang Shujun, Wang Yan, Yan Ziqian. The Second People's Hospital of Lianyungang, Jiangsu Province, Lianyungang 22200, China

Corresponding author: Yang Shujun, E-mail: yangshujun1985@sina.com

Funding program: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20190996)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between keratin 7 (KRT7), p53 protein and clinical pathology and prognosis of bladder cancer. **Methods** Retrospective analysis was made on the clinical data of 105 patients with bladder cancer admitted to the Pathology Department of the Second People's Hospital of Lianyungang City, Jiangsu Province from February 2016 to March 2019. All patients received radical surgery for bladder cancer. During the surgery, the cancerous tissues and adjacent tissues were taken, and the expression levels of KRT7 and p53 proteins in cancerous tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemical method, Cox was used to analyze the prognostic factors of bladder cancer patients, and Kaplan Meier method was used to analyze the relationship between KRT7 protein, p53 protein expression and the prognosis of bladder cancer patients. **Results** The positive rate of KRT7 protein in cancer tissue is lower than that in adjacent tissues ($\chi^2/P = 23.786 / <0.001$), the positive rate of p53 protein is higher than that of adjacent tissues ($\chi^2/P = 28.651 / <0.001$); Patients with poorly differentiated T_2 to T_4 stages, tumor diameter ≥ 3 cm, and KRT7 protein positivity in cancer tissue are lower than those with moderately well differentiated T_a to T_1 stages, and tumor diameter < 3 cm ($\chi^2/P = 4.940 / 0.026, 11.299 / <0.001, 5.379 / 0.020$), the positive rate of p53 protein is higher than that of patients with T_a - T_1 stage, medium to high differentiation, and tumor diameter < 3 cm ($\chi^2/P = 22.459 / <0.001, 12.093 / <0.001, 25.527 / <0.001$); After 3 years of follow-up,

4 of 105 bladder cancer patients lost the follow-up, and 34 of the remaining 101 patients died, with a case fatality rate of 33.66%. Cox analysis showed that T2 ~ T4 stage, poor differentiation, tumor diameter ≥ 3 cm, KRT7 protein negative and p53 protein positive were the risk factors for the prognosis of bladder cancer patients [$HR(95\% CI) = 3.935(1.730 - 8.952), 3.575(1.572 - 8.133), 3.515(1.545 - 7.996), 4.933(2.169 - 11.222), 3.762(1.654 - 8.558)$]. The survival rate of KRT7 protein positive patients is higher than that of KRT7 protein negative patients ($\chi^2 = 5.238, P = 0.022$); The survival rate of p53 protein negative patients is higher than that of p53 protein positive patients ($\chi^2 = 5.115, P = 0.024$). **Conclusion** The expression of KRT7 and p53 protein in bladder cancer tissue is closely related to the degree of differentiation, tumor diameter, clinical stage and prognosis.

【Key words】 Bladder cancer; Keratin 7; p53 protein; Clinicopathological features; Prognosis; Correlation

临床研究表明,即使采用各项辅助治疗与根治性手术治疗肌层浸润型膀胱癌(T₂ ~ T₄期),患者5年生生存率仍低于50%^[1-2]。研究表明,角蛋白7(KRT7)主要存在于上皮细胞,能够参与细胞间连接的形成,在维持上皮细胞完整性中扮演着重要角色^[3]。KRT7主要表达于已分化的尿路上皮细胞、导管上皮细胞,可用于评估膀胱癌预后^[4]。p53蛋白能够参与基因组形成、细胞周期调控、细胞程序化死亡、DNA修复合成等多种病理过程,其可用于评估胃癌等多种恶性肿瘤预后^[5]。免疫组化法是应用抗原与抗体特异性结合的原理,通过化学反应使标记抗体的显色剂显色来确定组织细胞内抗原,可精确定位所需要的细胞类型或组织区域,有助于研究肿瘤微环境中的病理特征^[6]。已有报道指出,免疫组化法可用于检测癌组织中基因蛋白表达情况,有助于分析蛋白表达情况与肿瘤患者临床病理特征的关系^[7]。目前,国内尚缺乏有关免疫组化法用于研究KRT7、p53蛋白与膀胱癌临床病理及预后相关性的研究报道,基于此,现分析KRT7、p53蛋白与膀胱癌临床病理及预后的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 分析2016年2月—2019年3月江苏省连云港市第二人民医院病理科收治的膀胱癌患者105例的临床资料,男78例,女27例,年龄36 ~ 79(56.72 ± 8.25)岁。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY-20190815008-09),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合膀胱癌的诊断标准,且均为膀胱尿路上皮癌; ②均接受膀胱癌根治术治疗; ③术前没有采用任何辅助性治疗; ④临床资料完整者; ⑤免疫组化中KRT7蛋白与p53蛋白均强表达。(2) 排除标准: ①合并其他泌尿系统疾病; ②合并其他类型恶性肿瘤者; ③术前发生远处转移者; ④伴有免疫缺陷性疾病; ⑤重要脏器严重功能障碍。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织取材: 患者均接受膀胱癌根治术,确保术

中所切取的组织包括癌旁组织(距离肿瘤组织 > 3 cm)与癌组织准确并于病理科检测。术后根据患者个人情况实施放疗、化疗等。

1.3.2 KRT7蛋白与p53蛋白检测: 癌旁组织与癌组织均经包埋处理后,连续切取5片,苏木精浅染,自来水冲洗,二甲苯脱蜡。分别用75%乙醇、85%乙醇、95%乙醇、无水乙醇实施梯度洗脱,加入鼠抗人KRT7单克隆抗体、鼠抗人p53单克隆抗体(均购自上海圻明生物科技有限公司)。4℃条件下孵育过夜,磷酸盐缓冲液冲洗2 ~ 3次,加入羊抗鼠二抗(购自上海圻明生物科技有限公司),25℃条件下孵育24 h,二氨基联苯胺显色,苏木素复染,中性树胶封固。显微镜观察组织切片,评估KRT7蛋白和p53蛋白在组织中的表达情况。

结果判读: KRT7蛋白、p53蛋白阳性染色为细胞浆呈黄色或棕黄色。细胞染色强度按照无色、浅黄色、棕黄色、棕褐色分别记为0分、1分、2分、3分;按阳性细胞百分比 < 5%、5% ~ 25%、26% ~ 50%、51% ~ 75%、> 75%分别记为0分、1分、2分、3分、4分,染色指数(阳性细胞百分比评分 × 细胞染色强度) 0分为KRT7蛋白、p53蛋白阴性,否则记为阳性。

1.3.3 随访及预后: 随访3年,每3个月随访1次,以电话、微信等形式进行随访,以患者死亡或随访时间截止(2022年3月)记为随访终点。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组比较采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;采用多因素Cox分析影响膀胱癌预后的相关因素;生存曲线用Kaplan-Meier法分析,并采用Log-Rank检验患者生存曲线的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 p53蛋白、KRT7蛋白表达比较 癌组织KRT7蛋白阳性率低于癌旁组织($P < 0.01$),癌组织p53蛋白阳性率高于癌旁组织($P < 0.01$),见表1、图1。

表 1 癌组织与癌旁组织 KRT7 蛋白、p53 蛋白表达比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of KRT7 protein and p53 protein expression between cancer tissue and adjacent tissues

组别	例数	KRT7 蛋白阳性	p53 蛋白阳性
癌旁组织	105	97(92.38)	23(21.90)
癌组织	105	68(64.76)	61(58.10)
χ^2 值		23.786	28.651
P 值		<0.001	<0.001

2.2 癌组织中 KRT7 蛋白、p53 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 T₂ ~ T₄ 期、低分化、肿瘤直径 ≥ 3 cm 患者癌组织中 KRT7 蛋白阳性率低于 T_a ~ T₁ 期、中高分化、肿瘤直径 < 3 cm 患者 (P < 0.05)。T₂ ~ T₄ 期、低分化、肿瘤直径 ≥ 3 cm 患者癌组织中 p53 蛋白阳性率高于 T_a ~ T₁ 期、中高分化、肿瘤直径 < 3 cm 患者 (P < 0.01), 见表 2。

2.3 膀胱癌患者预后的危险多因素 Cox 分析 以膀胱癌患者预后为因变量, 以上述结果中 P < 0.05 项目为自变量进行 Cox 分析, 结果显示: 临床 T₂ ~ T₄ 期、分化程度低、肿瘤直径 ≥ 3 cm、KRT7 蛋白阴性、p53 蛋白阳性为膀胱癌患者预后的危险因素 (P < 0.01), 见表 3。

表 3 膀胱癌患者预后的危险多因素 Cox 分析

Tab. 3 Cox analysis of risk factors for prognosis of bladder cancer patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR(95% CI)
临床 T ₂ ~ T ₄ 期	1.370	0.562	5.942	<0.001	3.935(1.730 ~ 8.952)
分化程度低	1.274	0.352	13.099	<0.001	3.575(1.572 ~ 8.133)
肿瘤直径 ≥ 3 cm	1.257	0.361	12.124	<0.001	3.515(1.545 ~ 7.996)
KRT7 蛋白阴性	1.596	0.314	25.835	<0.001	4.933(2.169 ~ 11.222)
p53 蛋白阳性	1.325	0.541	5.998	<0.001	3.762(1.654 ~ 8.558)

2.4 KRT7 蛋白、p53 蛋白表达与膀胱癌患者存活率的关系分析 随访 3 年, 105 例膀胱癌患者失访 4 例, 剩余 101 例患者中死亡 34 例 (33.66%); KRT7 蛋白阳性失访 2 例, 死亡 15 例, 存活率为 77.27% (51/66); KRT7 蛋白阴性失访 2 例, 死亡 19 例, 存活率为 45.71% (16/35), KRT7 蛋白阳性患者存活率高于 KRT7 蛋白阴性患者 ($\chi^2 = 5.238, P = 0.022$), 见图 2。p53 蛋白阳性失访 2 例, 死亡 22 例, 存活率为 62.71% (37/59), p53 蛋白阴性失访 2 例, 死亡 12 例, 存活率为 71.43% (30/42), p53 蛋白阴性存活率高于 p53 蛋白阳性患者 ($\chi^2 = 5.115, P = 0.024$), 见图 3。

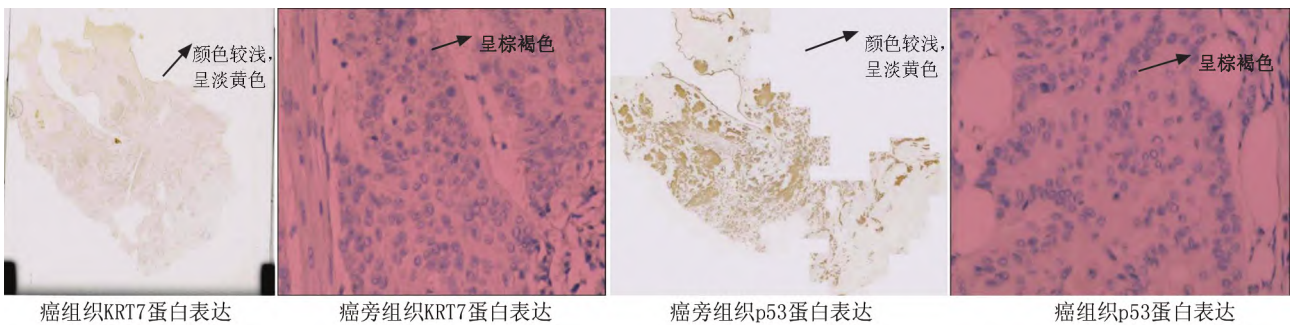


图 1 癌组织与癌旁组织 KRT7、p53 蛋白表达情况 (免疫组化染色, × 200)

Fig. 1 Expression of KRT7 and p53 proteins in cancer tissue and adjacent tissues (immunohistochemical staining, × 200)

表 2 癌组织中 KRT7 蛋白、p53 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab. 2 Differences in the expression of KRT7 protein and p53 protein in different clinical and pathological features in cancer tissues

项目	例数	KRT7 蛋白阳性	χ^2 值	P 值	p53 蛋白阳性	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	<60	38(65.52)	0.032	0.857	29(50.00)	3.488	0.062
	≥60	30(63.83)			32(68.09)		
临床分期	T _a ~ T ₁ 期	48(72.73)	4.940	0.026	26(39.39)	25.527	<0.001
	T ₂ ~ T ₄ 期	20(51.28)			35(89.74)		
分化程度	低分化	21(46.67)	11.299	<0.001	38(84.40)	22.459	<0.001
	中高分化	47(78.33)			23(38.33)		
肿瘤直径(cm)	<3	40(75.47)	5.379	0.020	22(41.51)	12.093	<0.001
	≥3	28(53.85)			39(75.00)		
淋巴结转移	是	14(60.87)	0.196	0.658	11(47.83)	1.276	0.259
	否	82			54(65.85)		

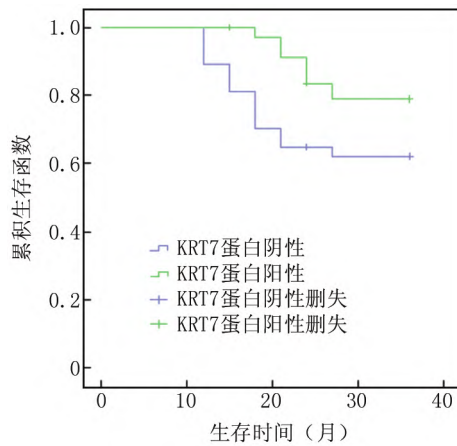


图 2 膀胱癌组织 KRT7 蛋白表达与患者 3 年内生存的关系

Fig. 2 The relationship between KRT7 protein expression in bladder cancer tissue and the patient's survival within 3 years

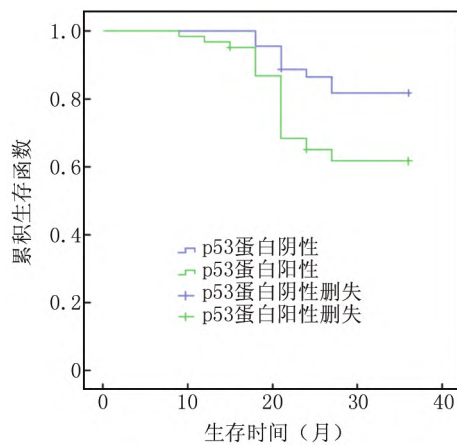


图 3 膀胱癌组织 p53 蛋白表达与患者 3 年内生存的关系

Fig. 3 The relationship between the expression of p53 protein in bladder cancer tissue and the patient's survival within 3 years

3 讨论

近年来,膀胱癌的发病率呈逐渐上升的趋势,且逐渐趋于年轻化^[8]。目前,大部分膀胱癌患者初诊为非肌层浸润性膀胱癌(T_a~T₁期),治疗期间,癌细胞转移与癌症复发是影响膀胱癌患者预后的独立危险因素^[9]。相关研究指出,膀胱癌初期病情隐匿,部分患者就诊时已出现远处转移,治疗后转移和复发是患者3年生存率低、预后较差的重要原因^[10-11]。故寻找合适的预测因子预测膀胱癌患者预后,有助于临床诊治与改善预后。

本研究中,癌组织 KRT7 蛋白阳性率低于癌旁组织,癌组织 p53 蛋白阳性率高于癌旁组织,提示 KRT7

蛋白与 p53 蛋白在膀胱癌的发生中发挥着一定作用,与既往研究报道类似^[12]。本研究结果显示膀胱癌患者癌组织中 KRT7、p53 蛋白表达与分化程度、肿瘤直径、临床分期及预后密切相关。本研究中,T₂~T₄期、低分化、KRT7 蛋白阴性、p53 蛋白阳性为膀胱癌患者预后的危险因素,进一步证实了 KRT7 蛋白阴性、p53 蛋白阳性与膀胱癌患者预后密切相关,可能原因为 KRT7、p53 蛋白通过调节机体染色体活性,进而影响膀胱癌患者病情的发展,且临床需重点关注低分化、T₂~T₄期的膀胱癌患者,及时进行治疗与干预,从而降低预后不良的发生风险。相关研究指出^[13],p53 蛋白可分为野生型与突变型 2 种,前者可调控癌细胞的增殖,后者可诱导异常基因的表达,从而促进肿瘤的发生。相关研究表明^[14],p53 蛋白在膀胱癌中高表达,与临床分期、病理分级等临床病理特征密切相关,在评估膀胱癌预后中具有重要价值,分析原因:p53 蛋白在细胞中起着重要的调控作用,包括对 DNA 损伤的应答和介导细胞凋亡等,在膀胱癌发展过程中,高表达的 p53 蛋白可能反映了细胞内 DNA 损伤的积累,并试图通过引发细胞凋亡来抑制肿瘤生长。KRT7 可调控基因表达、细胞周期、DNA 复制等多种病理过程。肿瘤发生是正常染色体受到多种损伤的结果,包括 DNA 转录异常、原癌基因的过度激活、抑癌基因的失活等,因此,笔者推测 KRT7 可能参与了膀胱癌发生的调节。既往研究指出^[15],KRT7 随着病理分级、肿瘤分期的增加而降低,提示 KRT7 低表达的膀胱癌患者转移及复发风险更高。本研究中,KRT7 蛋白阳性患者生存曲线优于 KRT7 蛋白阴性患者,p53 蛋白阴性患者生存曲线优于 p53 蛋白阳性患者,进一步证实了 KRT7 蛋白阴性、p53 蛋白阳性患者预后不良风险更高。既往研究表明^[16],突变型 p53 阳性表达率≥30%的肌层浸润性膀胱癌患者总生存时间更短,与本研究结果相符。

综上所述,膀胱癌患者癌组织中 KRT7、p53 蛋白表达与分化程度、肿瘤直径、临床分期及预后密切相关,且 KRT7 蛋白阴性、p53 蛋白阳性患者预后不良风险更高,但鉴于本研究纳入样本量及随访时间有限,研究结果仍需进一步扩大样本量、增加随访时间来进行验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨慧娟、杨淑君:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,统计学分析,论文修改;王艳、颜子千:病例收集,数据整理

参考文献

[1] Dobruch J, Oszczudlowski M. Bladder cancer: Current challenges and

- future directions [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8): 749. DOI: 10.3390/medicina57080749.
- [2] Pham A, Ballas LK. Trimodality therapy for bladder cancer: modern management and future directions [J]. *Curr Opin Urol*, 2019, 29(3): 210-215. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000601.
- [3] Yahyazadeh R, Bashash D, Ghaffari P, et al. Evaluation of hTERT, KRT17, and survivin in urine for noninvasive detection of bladder cancer using real-time PCR [J]. *BMC Urol*, 2021, 21(1): 64. DOI: 10.1186/s12894-021-00838-z.
- [4] 徐长阳, 刘敏, 刘鹏, 等. 角蛋白 7 在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(12): 1229-1232, 1237. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.011.
- Xu CY, Liu M, Liu P, et al. Expression of keratin 7 in bladder cancer and its relationship with clinical prognosis [J]. *Journal of Refractory Diseases*, 2019, 19(12): 1229-1232, 1237. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.011.
- [5] 危柳柳, 赖月亮, 朱方擎, 等. miR-21 通过 Bcl-2 和 P53 对早期胃癌病理形态学的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(14): 3545-3548. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.14.048.
- [6] 李娅, 曹艳莎, 赵津平, 等. 组织芯片技术检测 SIRT6 蛋白在结肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2019, 45(4): 893-898, 后插 3. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190426.
- Li H, Cao YS, Zhao JP, et al. Detection of SIRT6 protein expression in colon cancer tissue using tissue chip technology and its clinical significance [J]. *Journal of Jilin University: Medical Edition*, 2019, 45(4): 893-898, inserted 3. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190426.
- [7] 曹艳莎, 李娅, 陈明红, 等. 组织芯片技术检测 BAG3 蛋白在结肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2017, 43(6): 1177-1181, 后插 2. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20170620.
- Cao YS, Li H, Chen MH, et al. Expression of BAG3 protein in colon cancer by tissue microarray and its clinical significance [J]. *Journal of Jilin University: Medical Edition*, 2017, 43(6): 1177-1181, postinsertion 2. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20170620.
- [8] 马鑫, 温元毅, 王勇, 等. 基于 TCGA 数据库分析 CBX2 在膀胱癌中的表达及其临床与流行病学意义 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2019, 28(2): 142-149. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2019.02.007.
- [9] Xu Y, Zhang P, Tan Y, et al. A potential panel of five mRNAs in urinary extracellular vesicles for the detection of bladder cancer [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(2): 809-820. DOI: 10.21037/tau-20-1057.
- [10] Pagliarulo V, Ancona P, Petitti T, et al. Detection and clinical significance of circulating tumor cells in patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(4): 455-462. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.11.005.
- [11] Samal V, Jirasek T, Paldus V, et al. Urachal yolk sac tumor penetrating the bladder as a diagnostic challenge: A case report and review of the literature [J]. *Diagn Pathol*, 2022, 17(1): 8. DOI: 10.1186/s13000-022-01190-y.
- [12] 郝鹏, 胡海龙, 都吉海, 等. p53 和 Ki-67 基因表达与膀胱癌分级、分期相关性的大样本回顾性研究 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(1): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20190000-00024.
- [13] Mantovani F, Walerych D, Sal GD. Targeting mutant p53 in cancer: A long road to precision therapy [J]. *FEBS J*, 2017, 284(6): 837-850. DOI: 10.1111/febs.13948.
- [14] 董宇, 马淑盟, 刘芬, 等. PAK6、p53 在膀胱癌中的表达及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(9): 1444-1448. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.09.014.
- Dong Y, Ma SM, Liu F, et al. Expression of PAK6 and p53 in bladder cancer and its clinical significance [J]. *Journal of Practical Cancer*, 2019, 35(9): 1444-1448. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.09.014.
- [15] 田向永, 顾朝辉, 贾占奎, 等. 细胞核增殖抗原、角蛋白 7 和角蛋白 20 在膀胱癌组织的表达及临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(3): 497-499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.044.
- Tian XY, Gu CH, Jia ZK, et al. Expression of nuclear proliferating antigen, keratin 7 and keratin 20 in bladder cancer and their clinical significance [J]. *The Experiment Surg*, 2017, 34(3): 497-499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.044.
- [16] 潘麒, 蒋立人, 陈思腾, 等. p53、p63 和 Ki67 与肌层浸润性膀胱癌预后的关系 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2021, 30(3): 253-258. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2021.03.007.

(收稿日期: 2023-05-29)

(上接 1306 页)

- Zhang L, He JX, Fan XS, et al. Prognostic value of antithrombin III activity combined with CLIF-C OFs score in patients with HBV related chronic plus acute liver failure [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(1): 36-40, 45. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.007.
- [20] Butt SRR, Satnarine T, Ratna P, et al. A systematic review on current trends in the treatment of chronic hepatitis B to predict disease remission and relapse [J]. *Cureus*, 2022, 14(12): e32247. DOI: 10.7759/cureus.32247.
- [21] Ko C, Lee S, Windisch MP, et al. DDX3 DEAD-box RNA helicase is a host factor that restricts hepatitis B virus replication at the transcriptional level [J]. *J Virol*, 2014, 88(23): 13689-13698. DOI: 10.1128/JVI.02035-14.
- [22] Lei J, Yan T, Zhang L, et al. Comparison of hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients who received tyrosine kinase inhibitor alone or together with programmed cell death protein-1 inhibitors [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(2): 281-290. DOI: 10.1007/s12072-022-10450-4.
- [23] Wang T, Wang X, Zhuo Y, et al. Antiviral activity of a polysaccharide from *Radix Isatidis* (*Isatis indigotica* Fortune) against hepatitis B virus (HBV) in vitro via activation of JAK/STAT signal pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112782. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112782.

(收稿日期: 2023-07-11)